

(19)



(10) **LT IP1680 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **IP1680**

(51) Int. Cl. (2006): **A61K 9/00**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 28**

A61K 9/20

A61K 9/22

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**

A61K 9/50

A61K 31/135

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

A61K 47/00

A61K 47/38

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: —

A61P 25/00

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —

(30) Prioritetas: **8504721, 1985 10 11, SE**

5001493, 1991 09 10, SU

(71) Pareiškėjas:

AB Haessle, , S-431 83 Moelndal, SE

(72) Išradėjas:

John Albert SJOEGREN, SE

John Andres SANDBERG, SE

Ulf Erik JONSSON, SE

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:

**Marius JAKULIS - JASON, AAA Baltic Service Company, J.Jasinskio g. 16A,
LT-01112 Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

Farmacinis preparatas

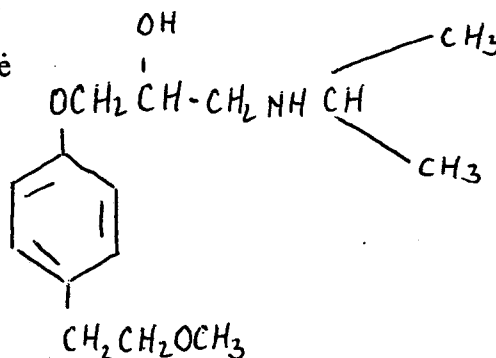
(57) Referatas:

—

Naujas vaistinis preparatas

Šio išradimo objektu yra naujas farmacinis preparatas, pasižymintis metoprololio prolanguotu veikimu, jo gavimo būdas ir širdies bei kraujagyslių sistemos susirgimų gydymui panaudojimas.

Metoprololis, kurio struktūrinė formulė



žinomas, pavyzdžiui iš patento DE-2106209. Šis vaistas, kuris yra β-adrenoceptoriaus antagonistas, dažniausiai druskos pavidale, pavyzdžiui, tartrato.

Metoprololis blokuoja širdies adrenerginę stimuliaciją ir tokiu būdu sumažina deguonies poreikį širdies audiniams. Tai, matyt, paaiškina šio preparato teigiamą poveikį stenokardijos atveju miokardo infarkto metu. Be to, metoprololis normalizuoja kraujospūdį daugumai ligonių, turinčių padidėjusį arterinį kraujospūdį, kaip manoma, papildomai reguliuodamas periferinį kraujagyslių pasipriešinimą.

Yra žymiai geriau, kuomet ligonių, sergančių širdies ar kraujagyslių susirgimais, kraujyje panaudoto vaisto koncentracija yra pastovi. Vadinasi, teigiamas efektas turi reguliuojamą vaistinio preparato išlaisvinimą ilgame laiko periode. Pagal įprastą gydymo schemą ligoniams skiriama po vieną greitai tirpstančių tablečių du kartus dienoje. Tuomet vaisto koncentracija dienos bėgyje labai įvairuoja, svyruodama nuo aukščiausios iki žemiausios.

Dozuotoje vaistų formoje, skirtoje vartojimui vieną kartą dienoje, metoprololis įterpiamas į netirpios matricos tipo, pvz., Durules®, prolanguoto veikimo tabletes. Tačiau vaisto išsiskyrimas iš tokio tipo tablečių nėra patenkinamas, kadangi 50% dozės išsiskiria jau po keletos valandų po vaisto

pavartojimo. Todėl prireikė pagaminti vaistinį preparatą, pasižymintį pastovesniu aktyvaus komponento prolanguotu veikimu, ištestu maždaug iki 20-24 val., išlaikant tolygesnę koncentraciją kraujyje ir vaisto poveikį per visą dozinį intervalą.

Vaisto tiekimo sistema Oros® gali būti panaudota gaminant metoprololio dozuotą vaisto formą, skirtą vartojimui vieną kartą dienoje. Ši sistema aprašyta JAV patente Nr.4036227 ir angliško žurnalo "Journal of Clinical Pharmacology" priede 1985, 19, 695-765, autorių Theenwes F. ir kt. Oros® - vienelementinė sistema, susidedanti iš osmotiškai aktyvaus branduolio, sudaryto pagrinde iš vaistinio preparato, apsupto pusiaupralaidžia membrana, kurioje padaryta maža skylutė. Vaisto išsiskyrimas iš šios sistemos vyksta pastoviai tol, kol į membraną veikia pastovus osmotinis spaudimas. 50-60% bendro vaistinio preparato kiekio išsiskiria pastoviu greičiu.

Patente SE-A-8400085 buvo pasiūlytas produkto su šarminiu apdangalu gavimo būdas, pvz., metoprololis su lėtu aktyvaus junginio išsiskyrimu netoli storosios žarnos. Toks preparatas neužtikrina pastovaus lėto metoprololio išsiskyrimo, nepriklausomai nuo pH, kas būdinga preparatui, pateiktam šiame išradime.

Preparatų sandaupos (depo), turinčios didelį skaičių mažesnio dydžio elementų, taip pat žinomos, pvz., iš EP 13263. Šiame patente aprašomi farmaciniu požiūriu neutralūs branduoliai, padengti veikliąja medžiaga. Šie branduoliai gaminami iš tirpios medžiagos, pvz., laktozės.

Preparato sandaupa (depo), susidedanti iš didelio mažų elementų skaičiaus, kurių kiekvienas išsiskiria veikliąją medžiagą tam tikru pastoviu greičiu, pranašesnė už preparato sandaupą, susidedančią iš vieno elemento, pvz., matricos tabletę arba tabletę, apvilktą apvalkalu, reguliuojančiu vaistinio preparato išsiskyrimą. Pavyzdžiui, įmanoma pasiekti elementų rezorbciją iš skrandžio, kuomet panaudotos dalelės yra mažesnės nei 1-2mm. Žiūr. Bogentoft K. ir kt.: "Maisto įtaka acetilsalicilinės rūgšties absorbcijai iš žarniniu apvalkalu dengtų dozuotų formų", "European Journal of Clinical Pharmacology" 1978, 351-355. Dispersija dideliame virškinamojo trakto plote pagerina rezorbciją per visą slinkties laiką. Žiūr. Edgar B., Bagentoft K. ir Lagerström P.O. "Dviejų žarniniu apvalkalu padengtų acetilsalicilinės rūgšties preparatų suliginimas,

kontroliuojant pastovius rūgšties ir jos metabolitų lygius plazmoje ir šlapime". Žurnalas "Biopharmaceutics and drug disposition" 1984, 5, 251-260. Be to, preparatas, sudarytas iš daugelio elementų, pranašesnis už preparatą, sudarytą iš vieno elemento tuo, kad šiuo atveju dozė išsklaidoma po žarnyną. Taip pat žymiai mažesnė vietinio sudirginimo ir kelių dozių susikaupimo virškinimo trakto susiaurėjimo vietoje rizika.

Kitas preparato, sudaryto iš daugelio vienetų privalumas yra tas, kad jį galima padalinti į mažesnes porcijas, turinčias tas pačias absorbcijos savybes. Tai leidžia lanksčiau dozuoti preparatą.

Šis išradimas pasakoja apie preparatą, turintį metoprololį kaip veikliąją medžiagą ir pasižymintį mažiausiai 15 val. trunkančiu prolanguotu vaisto veikimu. Pagaminus preparatą, susidedantį iš daugelio skaičiaus mažų kompaktiškų dalelių, sudarytų iš metoprololio druskų kaip pagrindinio tirpaus komponento ir padengtų polimerine membrana, turinčios celiuliozės darinius be protolitinių grupių, įgalina pagaminti preparatą, pasižymintį prolanguotu metoprololio veikimu, faktiškai nepriklausančiu nuo pH 16-24 val. Mažos dalelės, rutuliukai, turinčios metoprololio yra 0.25-2 mm dydžio, tinkamiausios yra 0.35-1.0 mm.

Rutuliukai gali būti sudaryti vien tik iš metoprololio arba iš netirpių branduolių, padengtų metoprololiu. Rutuliukai turi didelę metoprololio koncentraciją, apie 95-100% rutuliuko tirpios dalies. Netirpūs branduoliai yra 0.1-1.0 mm dydžio, geriausiai, kai jie yra 0.15-0.3 mm. Pagal išradimą, netirpių branduolių pavyzdžiais gali būti silicio dioksidas ir mažos stiklo dalelės.

Rutuliukai, pagal išradimą, yra kompaktiški, o tai reiškia, kad jų poringumas sudaro mažiau 15%.

Kaip matyti iš I-o piešinio, naujas preparatas skiriasi tuo, kad mažiausiai 75% metoprololio išsiskiria per 20 val. ir mažiausiai 50% metoprololio dozės išsiskiria 3-7 svorio procentui per valandą gričiu.

Metoprololis, panaudotas preparate, gali turėti racemato formą arba vieną iš enantijomerų, o būtent, S-izomero. Geriau, kai palyginus su R-forma, S-izomeras sudaro ne mažiau 95%.

Tinkamos metoprololio tirpios druskos pasižymi tirpumu, mažesniu negu 600 mg/ml vandenyje, esant 25°C, geriausiai, kai 30-600 mg/ml vandenyje 25°C

temperatūroje. Tinkamų tirpių druskų pavyzdžiais gali būti druskos, sudarytos iš organinių karboninių rūgščių, geriausiai mažo molekulinio svorio. Ypač tinkamas racematinio metoprololio sukcinatas, fumaratas arba benzoatas, o taip pat metoprololio S-enantiomero benzoatas arba sorbatas.

Gera tirpios druskos, tokios kaip tartratas, hidrochloridas, mažiau tinkamos gaminant preparatą pagal šį išradimą.

Tinkamų polimerinių medžiagų pavyzdžiais gali būti etilceliuliozė arba etilceliuliozės ir oksipropilmetilceliuliozės mišinys, oksipropilceliuliozė, euragit RL arba euragit RS.

Išleidžiami įvairūs etilceliuliozės variantai su skirtingais klampumo koeficientais. Pagal išradimą, tinkamos naudojimui etilceliuliozės klampumas tarp 10-15 cps, bet taip pat galima naudoti ir kitokio tipo celiuliozę.

Eudragit® - firminis pavadinimas plėvele dengtų medžiagų, pagamintų aksilinės dervos pagrindu "Rohm Pharma" firmoje. Eudragitai RL ir RS yra kopolimerai, susintetinti iš aksilinės ir metaksilinės rūgšties esterių, turinčių nemažai ketvirtinių amonio grupių. Šių amonio grupių moliarinis santykis su likusiais neutraliais /meta/aksilinės rūgšties esteriais yra 1:20 eudragitui RL ir 1:40 eudragitui RS, kas sąlygoja skirtingas pralaidumo charakteristikas.

Plastifikatoriai ir/ar pigmentai gali būti pridėti į polimerinį sluoksnį tam, kad pagerėtų sluoksnio techninės savybės arba pasikeistų apvalkalo pralaidumas. Tinkamų plastifikatorių pavyzdžiais gali būti citrinos rūgšties esteriai, acetilinti monogliceridai ir glicerintriacetatas, o tinkamiausias yra acetiltributylcitratas.

Polimerinė membrana, gaminama iš vieno ar daugiau polimerų, pasižymi faktiškai nepriklausomu nuo pH pralaidumu, esant pH reikšmėms nuo 1,8 iki 8,0.

Kiekvienas padengtas metoprololiu rutuliukas, pagal šį išradimą, sudaro individualų kontroliuojamo išskyrimo vienetą, išskiriantį vaistą iš anksto nustatytu greičiu. Todėl padengti rutuliukai pagal šį išradimą suteikia galimybę paruošti ir įvesti skirtingas preparato dozuotas formas. Jie gali būti įterpti į kietos želatinos kapsules arba maišelius, arba suspaudžiami į tabletes, kaip ir anksčiau, suteikdami norimą koncentraciją plazmoje ir poveikio trukmę.

Tais atvejais, kai mažos padengtos metoprololio dalelės tabletuojamos, jos sumaišomos su priedais, pavyzdžiui, mikrokristaline celiulioze, tokia kaip Avicel®, pagerinančia tabletavimo savybes ir palengvinančia tabletės susiskaidymą, kurio metu išsilaisvina atskiri rutuliukai. Išradimas įgalina pagaminti tokias dozuotas vaisto formas, kurias galima vartoti kartą per dieną, išlaikant beveik pastovią vaisto koncentraciją kraujyje viso intervalo metu iki sekančios dozės įvedimo.

Gavimo būdas

Prolonguoto veikimo preparato gamybos būdai sudaro dar vieną išradimo aspektą.

Po to, kai paruošiami rutuliukai, turintys metoprololį, jie padengiami polimeriniu sluoksniu, aprašytu pavyzdžiuose. Polimerinis mišinys ištirpinamas tokiaame organiniame tirpiklyje, kaip antai: metanolyje, izopropilo alkoholyje ir/ar metileno chloride. Apipurškimą galima atlikti dengimo inde, tačiau geriau tai atlikti psiaudosuskystintame sluoksnyje. Etilo celiuliozę galima panaudoti vandeninės dispersijos (latekso) pavidalu.

Preparatas, pagal išradimą, yra ypač efektyvus gydant širdies ir kraujagyslių sistemos susirgimus.

Išradimas detaliau aprašomas sekančiuose pavyzdžiuose:

Pavyzdžiai

1 pavyzdys

Metoprololio fumaratas	1440g
Metilo chloridas	9618g
Etanolis 95%	3888g
SiO ₂ (0.15-0.25 mm)	375g

38

Polimerinis sluoksnis

Etilceliuliozė 10 cps klampumo	265.6g
Oksipropilmetilceliuliozė	58.4g
Acetiltributilcitratas	36.0g
Metileno chloridas	6141g
Izopropilo alkoholis	1544g

Granuliatoriuje su psiaudosuskystintu sluoksniu metoprololio fumaratas purškiamas ant branduolių, pagamintų iš silicio dioksido, esančių 95% etanolio tirpale. Tokiu būdu paruoštų rutuliukų (granulių) 40g (0.4-0.63 mm frakcija) padengiami polimeriniu sluoksniu, turinčiu 10cps klampumo etilceliuliozė, oksipropilmetilceliuliozė ir acetiltributilcitrata, išpurškiant šias medžiagas metilenchlorido ir izopropilo alkoholio tirpale. Padengti rutuliukai po to patalpinami į kietos želatinos kapsules.

2 Pavyzdys

Metoprololio sukcinatas	1440g
Metilo chloridas	9618g
Etanolis 95%	3888g
SiO ₂ (0.15-0.25 mm)	375g

Polimerinis sluoksnis

Etilceliuliozė 50cps klampumo	168.1g
Oksipropilmetilceliuliozė	36.9g
Acetiltributilcitratas	22.8g
Metilo chloridas	4167g
Izopropilo alkoholis	815g

Tablečių priedai

Mikrokristalinė celiuliozė	470.3g
Kukurūzų krakmolas	117.6g
Bulvių krakmolas	10.6g

Distiliuotas vanduo	342.2g
Magnio stereatas	1.2g

Metoprololio sukcinatas purškiamas ant silicio dioksido branduolių taip, kaip tai aprašyta 1 pavyzdyje. 400g taip paruoštų granulių dengiamos polimerine plėvele, turinčia etilceliuliozę 50 cps klampumo, oksipropilmetilceliuliozę ir acetiltributylcitrata. Tablečių papildoma masė buvo ruošiama šlapiai granuliuojant sausą mišinį iš mikrokristalinės celiuliozės ir kukurūzų krakmolo su bulvių krakmolo vandeniniu tirpalu planėtiname maišytuve. Veiklios medžiagos ir priedų granulės lygiomis dalimis (600g) sumaišomos su 0.1% Mg-stereato ir suspaudžiamos į tabletes.

3 pavyzdys

100% metoprololio sukcinato, kompaktinių sferinių granulių pavidale, esant vidutiniam dalelių dydžiui 0.42 mm.

400g metoprololio sukcinato granulių, aukščiau, kartu su dalelėmis, mažesnėmis už 0.63 mm, dengiamos sekančių medžiagų mišiniu:

Etilceliuliozė 10 cps klampumo	177.1g
Oksipropilmetilceliuliozė	38.9g
Acetiltributylcitratas	24.0g
Metilo chloridas	4094g
Izopropilo alkoholis	1029g

Gauti rutuliukai toliau ruošiami iki vaistinio preparato kaip aprašyta aukščiau.

4 pavyzdys

Metoprololio sukcinatas	1440g
Metilo chloridas	9618g
Etanolis 95%	3888g
SiO ₂ (0.15-0.25 mm)	375g

40

Polimerinis sluoksnis

Etilceliuliozė N-10	166.2g
Oksipropilmetilceliuliozė	39.0g
Acetiltributylcitratas	22.8g
Metileno, chloridas	3889g
Izopropilo alkoholis	978g

Tablečių priedai

Mikrokristalinė celiuliozė	429.3g
Kukurūzų krakmolai	67.1g
Laktozės milteliai	40.3g
Polividas	55.5g
Distiliuotas vanduo	1356g
Specialus parafinas	1.6g

Metoprololio sukcinatas purškiamas ant silicio dioksido branduolių taip, kaip tai aprašyta aukščiau 1 ir 2 pavyzdžiuose. 400g tokiu būdu paruoštų rutuliukų (0.4-0.63 mm frakcija) dengiami polimeriniu mišiniu, kaip tai nurodyta aukščiau. Padengti metoprololio sukcinato rutuliukai sumaišomi su tablečių priedais lygiomis dalimis, po to pridedama 0.1% magnio stearato ir sausas mišinys suspaudžiamas į tabletes. Galiausiai tabletės dengiamos dengimo inde apvalkalu, kaip tai aprašyta aukščiau.

5 pavyzdys

S-enantiomerinis metoprololio sorbatas, kompaktinių sferinių granulių pavidalu, 0.4-0.63 mm frakcija.

40g metoprololio sorbato granulių su dalelėmis, mažesnėmis už 0.63 mm, kartu su 360g idealių granulių su dalelėmis tarp 0.75-1.0 mm dydžio dengiamos sekančių medžiagų mišiniu:

Etilceliuliozė 10 cps klampumo	51.7g
Oksipropilmetilceliuliozė	11.3g

Acetiltributylcitratas	7.0g
Metilo chloridas	1194g
Izopropilo alkoholis	300g

Gauti rutuliukai ruošiami toliau iki vaistinio preparato kaip aprašyta aukščiau.

Biofarmaciniai tyrimai

Metoprololio koncentracija plazmoje, vieną kartą panaudojus prolanguoto veikimo preparatą, turintį 190mg metoprololio sukcinato pagal 4 pavyzdį ir koncentracija plazmoje, vienkartinai panaudojus Durules®, turintį 200mg metoprololio tartrato, parodytos 2 pieš. 190mg metoprololio sukcinato ekvivalentūs 200mg metoprololio tartratui. Palyginimas atliktas ištyrus 10 asmenų. Kaip matyti, preparatas pagal išradimą 20 val. bėgyje duoda beveik pastovią metoprololio koncentraciją, o tuo tarpu netirpus matricinis preparatas sudaro nepageidaujamą didelę koncentraciją plazmoje pirmomis valandomis po panaudodojimo.

Širdies susitraukimų suretėjimas **fizinio krūvio metu**

12 asmenų gavo 100mg metoprololio tartrato / turinčią įprastą tabletę vieną kartą per dieną. Po 5 dienų išmatuotas širdies susitraukimų sumažėjimas ir palygintas su kitų asmenų, gavusių prolanguoto veikimo vaistinį preparatą, susitraukimų sumažėjimu. Pastarasis preparatas gamintas pagal 4 pavyzdį ir turėjo 95mg metoprololio sukcinato (ekvivalentiško 100mg metoprololio tartrato). Širdies susitraukimų skaičiaus suretėjimas parodytas 3 pieš. Iš jo matyti, kad preparatas, pagal išradimą, pasižymi tolygiu farmakodinaminiu veikimu 24 val. laikotarpyje. Geriausiu šiuo metu gavimo būdu, pagal išradimą, laikomas 4 pavyzdys.

1 lentelė iliustruoja metoprololio išsiskyrimą iš preparatų, gautų pagal 1-4 pavyzdžius in vitro. Kaip matyti iš lentelės, mažiausiai 50% metoprololio dozės išsiskiria nuo 3 iki 7% per valandą greičiu.

1 lentelė: Metoprololio tirpumas laboratorinėmis sąlygomis fosfatinio buferio tirpale, esant pH 6.8.

Būdas: Aparatas N11 pagal JAV farmakopėją, sukantis mentelei 100 aps/min greičiu:

Pvz. Nr.	Preparatas	Ištirpęs kiekis /%/ per laiko tarpą (val)											
		1	2	3	4	6	8	10	12	14	16	18	20
1	Kapsulė	1	2	5	11	25	39	52	62	69	74	78	81
2	Tabletė	7	11	16	19	29	40	50	59	68	76	82	86
3	Kapsulė	3	7	12	17	27	37	44	52	60	67	74	80
4	Tabletė	7	12	18	23	33	43	52	61	69	76	82	86
5	Kapsulė	4	–	–	21	–	47	–	67	–	80	–	88

Išradimo apibrėžtis

1. Prolonguoto veikimo preparatas, susidedantis iš metoprololio druskos, besiskiriantis tuo, kad preparatas sudarytas iš daugelio rutuliukų, turinčių metoprololio druskos kaip pagrindinio tirpaus komponento, be to šie minėti rutuliukai padengti polimerine membrana, sudaryta iš celiuliozės darinių, neturinčių protolitinių grupių, ir todėl mažiausiai 75% visos metoprololio dozės išsiskiria per 20 valandų, faktiškai nepriklausomai nuo pH reikšmių intervale 1-8.
2. Preparatas, pagal p.1, besiskiriantis tuo, kad rutuliukai yra 0.25-1.0 mm dydžio.
3. Preparatas, pagal p.2, besiskiriantis tuo, kad rutuliukai yra 0.35-1.0 mm dydžio.
4. Preparatas, pagal p.1, besiskiriantis tuo, kad mažiausiai 50% metoprololio dozės išsiskiria griėčiu 3-7 svorio % per valandą.
5. Preparatas, pagal p.1, besiskiriantis tuo, kad jame esančios metoprololio druskos tirpumas yra mažiau negu 600 mg/ml vandenyje 25°C temperatūroje, ypač kai tirpumas - 30-600 mg/ml.
6. Preparatas, pagal p.5, besiskiriantis tuo, kad druska sudaryta iš organinės karboninės rūgšties.
7. Preparatas, pagal p.6, besiskiriantis tuo, kad metoprololio druska yra raceminio metoprololio sukcinatas arba fumaratas.
8. Preparatas, pagal p.6, besiskiriantis tuo, kad metoprololio druska yra S-enantiomerinio metoprololio benzoatas arba sorbatas.
9. Preparatas, pagal p.1, besiskiriantis tuo, kad mažiausiai 95% nepadengtų rutuliukų svorio sudaro metoprololis.
10. Preparatas, pagal p.10, besiskiriantis tuo, kad nepadengti rutuliukai susideda iš metoprololio druskos, dengiančios netirpius branduolius.
11. Preparatas, pagal p.10, besiskiriantis tuo, kad netirpūs branduoliai yra 0.1-1.0 mm dydžio, ypač 0.15-0.3 mm.

12. Preparatas, pagal p.10, besiskiriantis tuo, kad netirpūs branduoliai yra 0.15-0.3 mm dydžio ir yra padengti metoprololio druska, tuo būdu gaunant 0.35-1.0 mm dydžio rutuliukus, kurie padengti polimerine membrana.

13. Preparatas, pagal p.9, besiskiriantis tuo, kad nepadengti rutuliukai yra 0.35-1.0 mm dydžio ir susideda iš metoprololio druskos, ir yra dengiami polimerine membrana.

14. Preparatas, pagal p.1, besiskiriantis tuo, kad polimerinė membrana savo sudėtyje turi etilceliuliozę.

15. Preparatas, pagal p.1, besiskiriantis tuo, kad polimerinė membrana savo sudėtyje turi etilceliuliozę kartu su oksipropilmetilceliulioze.

16. Vaistinis preparatas, turintis prailginto veikimo preparatą pagal p.1, besiskiriantis tuo, kad padengti rutuliukai įterpiami į kietos želatinos kapsules.

17. Vaistinis preparatas, turintis prailginto veikimo preparatą pagal p.1, besiskiriantis tuo, kad padengti rutuliukai kartu su farmaciniais priedais suspaudžiami į tabletes, kurios suyra į pirminius dengtus rutuliukus, kai tabletės kontaktuoja su virškinimo trakto skysčiais.